

Online hemodijafiltracija – novi standard u liječenju hemodijalizom?

Online hemodiafiltration – new standard in the dialysis treatment?

Iva Mesaroš Devčić^{1*}, Ivan Bubić², Sanjin Rački²

Sažetak. Danas se u svijetu više od milijun bolesnika liječi dijalizom kao terapijom izbora u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Hemodijaliza je jedan od postupaka nadomještanja bubrežne funkcije. Procesima difuzije, konvekcije i ultrafiltracije odstranjuju se uremijski toksini i višak tekućine, nadomještaju tvari koje su u manjku, te ispravljaju poremećaji ravnoteže elektrolita i acidobazne ravnoteže. Membrane dijalizatora koje se danas upotrebljavaju su sintetske membrane visoke biokompatibilnosti (niskoprotokne, koje se koriste za standardnu hemodijalizu i visokoprotokne, koje se koriste za hemodijafiltraciju – HDF). Dijalizat ili dijalizna tekućina je otopina točno određenog sastava, slična ljudskoj plazmi, a koristi se za uravnoteženje sastava tjelesnih tekućina. HDF je hemodijalizna procedura koja kombinira principe hemodijalize i hemofiltracije kako bi omogućila bolje odstranjenje molekula srednje i velike molekulske težine. Zbog brojnih mogućnosti koje pruža *online* pripremljena supstitucijska tekućina, *online* hemodiafiltracija – OLHDF mnogo je praktičniji način HDF. Brojne su prednosti OLHDF, a neke od njih su: smanjena stopa smrtnosti, veća doza isporučene dijalize, ispravak pothranjenosti, protuupalni učinak, bolja kontrola krvnog tlaka i hemodinamske stabilnosti, bolja kontrola razine fosfora u krvi, bolji utjecaj na ispravak anemije te veći stupanj biokompatibilnosti. Primjena OLHDF zbog svojih brojnih prednosti poželjna je u svih bolesnika liječenih hemodijalizom, međutim, zbog visoke cijene, primjena je za sada još uvijek ograničena i slabo zastupljena. OLHDF osigurava najpovoljniji fiziološki profil uklanjanja srednjih i velikih molekula, te poboljšanje brojnih patoloških stanja koja pogađaju bolesnike liječene hemodijalizom. Zato OLHDF predstavlja nov korak prema *zlatnom standardu* u liječenju dijalizom.

Ključne riječi: hemodijaliza, *online* hemodijafiltracija, srčanozaštitna dijaliza, visokoprotokna dijaliza

Abstract. Currently, more than a million patients worldwide are supporting renal function by dialysis as a treatment of choice in the End-stage Renal Disease. Hemodialysis is one of the modalities of renal replacement therapy. Hemodialysis removes nitrogenous and other waste products, corrects electrolyte, water and acid abnormalities by diffusion, convection and ultrafiltration. Hemodialysis membranes which are presently in use are the synthetic membranes of high biocompatibility (low-flux for conventional hemodialysis and high-flux for hemodiafiltration). Dialysate is a solution of purified water and electrolytes and is used for balancing a composition of blood. Hemodiafiltration is hemodialysis modality that combines principles of hemodialysis and hemofiltration (diffusion and convection) to enhance removal of both, high and low molecular weight uremic toxins. Online hemodiafiltration (OLHDF) offers production of substitution fluid in dialysis machine from fresh dialysate, that's why the technique of OLHDF is simplified to use and economically acceptable. There are many clinical advantages of OLHDF, some of them are: lower mortality risk, higher delivered dialysis dose, correction of malnutrition, anti-inflammatory effect, improvement of blood pressure and hemodynamic stability, better control of hyperphosphatemia, anemia and greater biocompatibility. Despite of numerous clinical advantages, OLHDF is not still widely in use in maintenance hemodialysis patients, mainly because of the higher price of high permeable filters. Although, any dialysis modality, regardless of performance and efficiency will only partially restore integrity of renal function, OLHDF seems to offer the most physiological way to enhance the removal of uremic toxins and improvement of many comorbidities that are renal patients faced with. OLHDF is a step forward to gold standard in renal replacement treatment.

Key words: Cardioprotective dialysis, Hemodialysis, High-flux hemodialysis, Online hemodiafiltration

¹Poliklinika za hemodijalizu
"Fresenius Medical Care", Delnice

²Zavod za nefrologiju i dijalizu,
Klinika za internu medicinu,
KBC Rijeka

Prispjelo: 29. 4. 2010.
Prihvaćeno: 10. 8. 2010.

Adresa za dopisivanje:
Iva Mesaroš Devčić, dr. med.
Poliklinika za hemodijalizu
"Fresenius Medical Care"
Šetalište I. G. Kovačića 1, 51 300 Delnice
e-mail: mesaros.iva@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Danas se u svijetu više od milijun bolesnika liječi dijalizom kao terapijom izbora u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti (ZSKBB). Zahvaljujući ubrzanom razvitku dijalizne tehnologije u posljednja četiri desetljeća, nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom postao je rutinski postupak, no unatoč tome morbiditet i mortalitet bolesnika liječenih dijalizom i dalje su vrlo visoki. Ova populacija bolesnika izložena je brojnim srčanožilnim

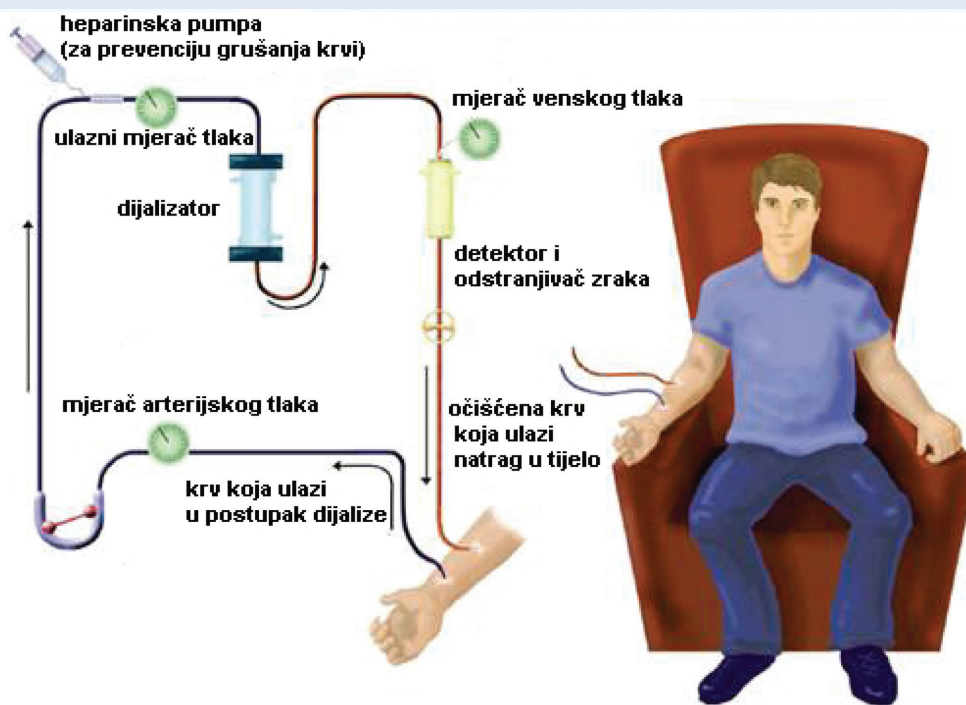
Danas se u svijetu više od milijun bolesnika liječi dijalizom. Hemodijaliza je uz peritonejsku dijalizu i transplantaciju bubrega postupak nadomještanja bubrežne funkcije. Difuzija, konvekcija i ultrafiltracija koriste se za odstranjivanje uremijskih toksina i viška vode. Danas se upotrebljavaju sintetske membrane dijalizatora s visokim stupnjem biokompatibilnosti. Za uravnoteženje sastava tjelesnih tekućina koristi se dijalizat koji je po sastavu sličan ljudskoj plazmi.

čimbenicima rizika. Neki od tih čimbenika rizika vezani su uz osnovnu bolest koja je dovela do kroničnog zatajenja bubrega te uz pridružene bolesti i stanja, a neki uz nuspojave i komplikacije samog dijaliznog postupka. Najčešće pridružene bolesti i stanja su dijabetes, dislipidemija, pothranjenost, anemija te čitav spektar srčanožilnih bolesti. Dijabetičari su pritom populacija bolesnika s najvišim rizikom¹. Populacija dijaliziranih bolesnika danas je sve starija uz brojne pridružene bolesti i stanja, što se djelomično može pripisati sve bržem razvoju medicine i značajnom produžetku prosječnog životnog vijeka, a djelomično naglom razvoju dijalizne tehnologije i sve većoj zastupljenosti dijalize kao metode izbora liječenja bolesnika u ZSKBB. Unatoč značajnim naprecima tehnologije hemodijalize posljednjih godina, stope preživljavanja bolesnika na hemodijalizi i dalje su zabrinjavajuće. Vodeći uzrok smrtnosti bolesnika na hemodijalizi su srčanožilne bolesti². Važni su čimbenici rizika srčanožilnih bolesti upala i oksidacijski stres koji dovode do endotelne disfunkcije i vode ubrzanom razvoju ateroskleroze, stoga smanjivanje hemodijalizom inducirano utjecaja na upalu i oksidativni stres može predstavljati put

u srčanozaštitnu dijalizu (engl. *Cardioprotective Hemodialysis*). Jedan od načina je primjena visokoprotokne dijalize visoke učinkovitosti (*online hemodijafiltracija – OLHDF*) koja je danas prepoznata kao napredni oblik liječenja hemodijalizom jer svojim korisnim učincima na različite čimbenike vezane uz endotelnu disfunkciju poboljšava ishode liječenja.

HEMODIJALIZA

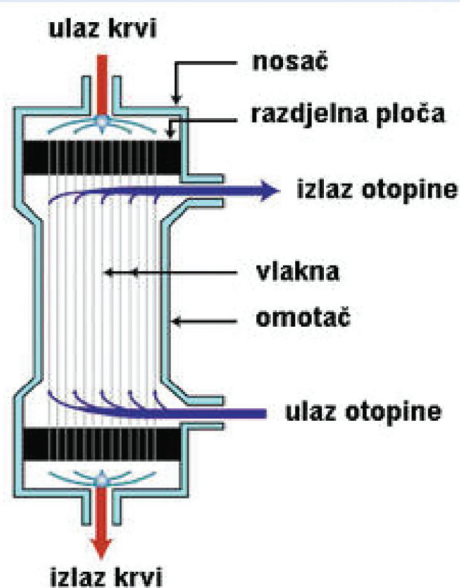
Dijaliza je jedan od postupaka nadomještanja bubrežne funkcije (slika 1). Radi se o izvantjelesnom pročišćavanju krvi u kojem bolesnikova krv, koju dobivamo iz bolesnikovog krvožilnog pristupa, prolazi kroz krvne linije, ulazi u dijalizator gdje prolazi posebnim odjeljkom koji je polupropusnom membranom odijeljen od drugog odjeljka u kojem u obrnutom smjeru prolazi dijalizat. Procesima difuzije ili konvekcije kreću se otopljene tvari s jedne na drugu stranu polupropusne membrane, a ultrafiltracijom se odstranjuje voda³. Time dolazi do eliminacije uremijskih toksina i viška tekućine, a nadomještaju se tvari koje su u manjku i ispravljaju poremećaji elektrolita i acidobazne ravnoteže (slika 2). Danas se najčešće koriste sintetske biokompatibilne membrane⁴. Pod pojmom biokompatibilna membrana podrazumijeva se membrana dijalizatora koja izaziva minimalan imunološki odgovor, minimalne interakcije s proteinima i minimalni trombogeni učinak. Korištenje biokompatibilnih membrana udruženo je s manjom učestalošću reakcija preosjetljivosti, intradijalitičkih hipotenzivnih epizoda, infekcija, sporijim gubitkom preostale bubrežne funkcije, smanjenim katabolizmom proteina, poboljšanim profilom lipida, smanjenjem morbiditeta i mortaliteta. Dijalizne membrane s obzirom na koeficijent propustljivosti za vodu možemo podijeliti na niskoprotokne (engl. *low-flux*) i visokoprotokne (engl. *high-flux*). Niskoprotokni dijalizatori koriste se za standardnu hemodijalizu (slika 3). Koeficijent propustljivosti za vodu (KUF) je 4 – 8 ml/sat/mmHg. Visokoprotokni dijalizatori najčešće se koriste za hemodijafiltraciju, a uz izravnu pripremu svježeg dijalizata u samom aparatu koriste se za OLHDF⁵. KUF je veći od 20 ml/sat/mmHg. Ovi dijalizatori imaju pore većeg promjera nego niskoprotokni dijalizatori koje omogućavaju prolazak molekula do 68.000 Da čime se



BOLESNIK NA HEMODIJALIZI

Slika 1. Nadomještanje bubrežne funkcije hemodijalizom. Shematski prikaz sastavnica (krvne linije, krvna pumpa te različiti mjerači i detektori na aparatu za hemodijalizu koji osiguravaju sigurnost postupka, dijalizator i smjer kretanja krvi) hemodijaliznog postupka od uzimanja krvi do njenog vraćanja bolesniku (prilagođeno prema www.cybermed.hr)

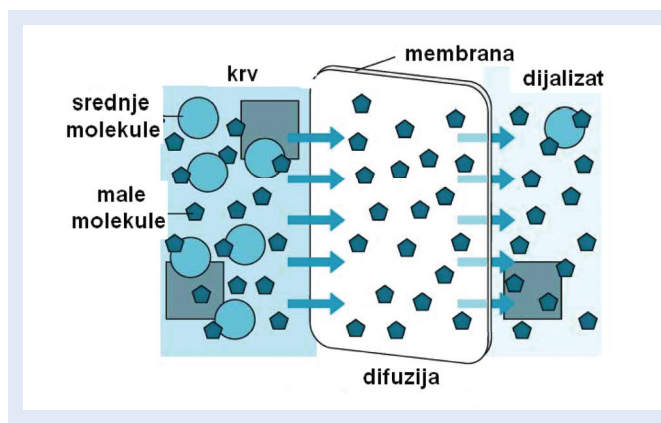
Figure 1. Renal replacement therapy by hemodialysis. Schematic view of the circuit parts (blood lines, blood pump, various detectors, dialyser, blood directions) of the hemodialysis from and to the patient. (modified according to www.cybermed.hr)



Dijalizator

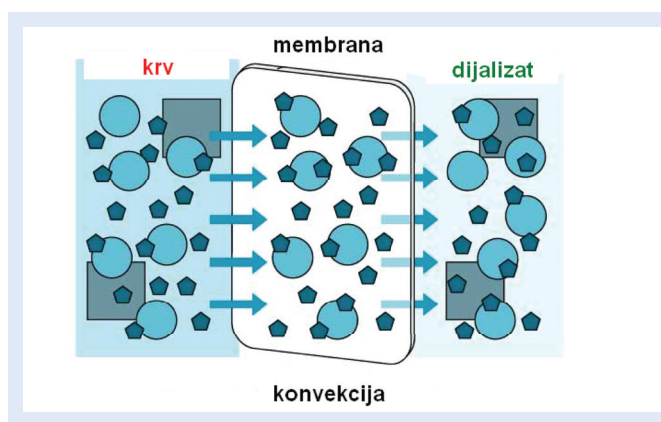
Slika 2. Shema dijalizatora s prikazom sastavnica – krutog nosača, razdjelne ploče, omotača i kapilara te smjera kretanja krvi kroz dijalizator (prilagođeno prema www.cybermed.hr)

Figure 2. Schematic view of the dialyser – dialyser body, dividing plates, tread, capillaries, blood and dialysis fluid directions. (modified according to www.cybermed.hr)



Slika 3. Niskoprotlačna dijaliza – polupropusna membrana dijalizatora s prikazom krvnog odjeljka i odjeljka dijalizata. Prikazano je kretanje molekula uremijskih toksina kroz membranu dijalizatora procesom difuzije.

Figure 3. Low-Flux dialysis – semipermeable membrane dividing the blood and dialysis fluid compartments. Uremic toxins movements by diffusion are shown.



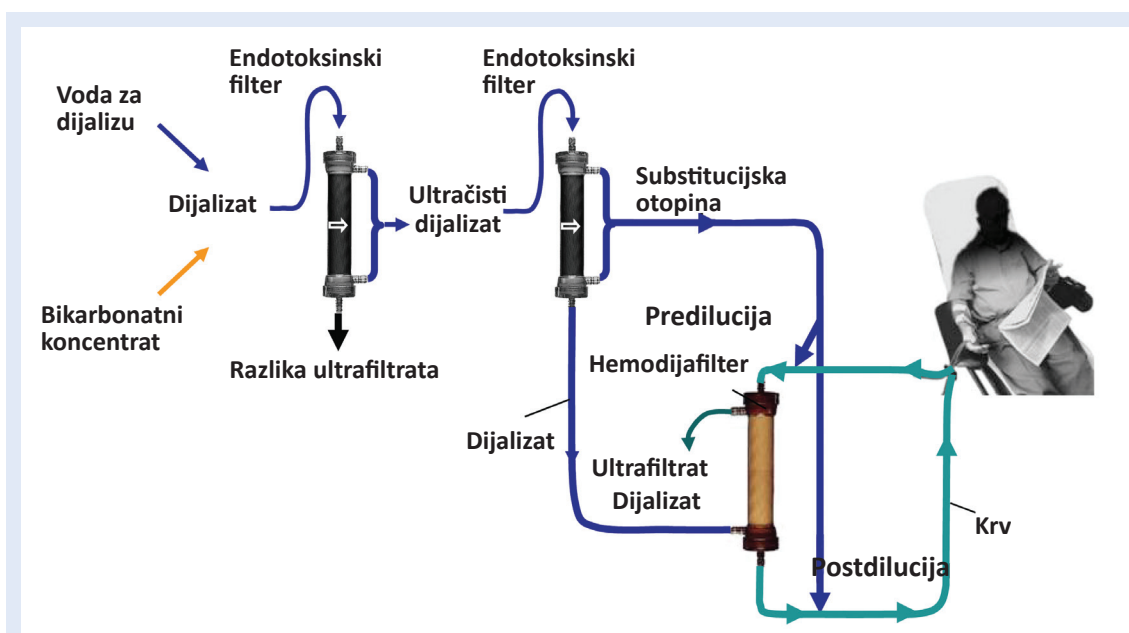
Slika 4. Visokoprotlačna dijaliza – povećana propusnost visokoprotlačnih membrana za transport srednjih molekula uremijskih toksina konvekcijom.

Figure 4. High-Flux dialysis – higher permeability of the membrane allows transport of the larger uremic toxins by convection.

Hemodijafiltracija je postupak koji kombinira principe hemodijalize i hemofiltracije s boljim odstranjenjem molekula srednje i velike molekulske težine. *Online* hemodijafiltracija sa svježe pripremljenim dijalizatom i supstitucijskom tekućinom praktičniji je način hemodijafiltracije s brojnim kliničkim prednostima. Iako je njena primjena ograničena zbog viših troškova, ona predstavlja novi korak prema *zlatnom standardu* u liječenju dijalizom.

približavaju značajkama glomerularne filtracije (slika 4). Prednosti visokoprotlačnih membrana su bolje značajke u odnosu na biokompatibilnost, mogućnost uklanjanja molekula srednje i velike molekulske mase zbog konvekcije koju omogućavaju visoki KUF i koeficijent prosijavanja za srednje i velike molekule, a najvažniji nedostatak visokoprotlačnih dijalizatora je mogućnost povratne filtracije (engl. *back filtration*). Zbog toga postoje posebni zahtjevi za čistoću vode koja se koristi za OL-HDF, a određeni su Pravilnikom o zdravstvenoj ispravnosti vode za potrebe hemodijalize (Službeni

list RH – Narodne novine 125/2003) i drugim preporukama za ultračisti dijalizat⁶. Dijalizat ili dijalična tekućina je otopina točno određenog kemijskog sastava, slična ljudskoj plazmi, a koristi se za uravnoteženje sastava tjelesnih tekućina. Sastav dijalizata se prilagođava specifičnim potrebama svakog bolesnika. Promjenjiv sastav dijalizata koji se danas upotrebljava sadrži: promjenjivu koncentraciju Na, 0-4 mmol/L K, 1,1 – 1,75 mmol/L Ca, 0,5 mmol/L Mg, promjenjivu koncentraciju Cl, 25 – 40 mmol/L HCO₃, 0 – 4 mmol/L acetata, 11,1 mmol/L glukoze. Osnovni procesi pomoću kojih dolazi do prolaza vode i otopljenih čestica kroz membranu dijalizatora su difuzija, konvekcija i ultrafiltracija. Difuzija je fizikalni proces kojim molekule prolaze kroz polupropusnu membranu niz koncentracijski gradijent (s mjesta više koncentracije na mjesto niže koncentracije). U dijalizi se ovim mehanizmom iz krvi odstranjuju male molekule kao što su, primjerice, urea i kreatinin, te se nadomještaju bikarbonati koji su u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem sniženi zbog metaboličke acidoze. Ultrafiltracija je protok vode i otopljenih čestica niz gradijent tlaka koji može biti



Slika 5. Shematski prikaz *online* hemodijafiltracije. Svježe pripremljen dijalizat koji je prošao adekvatnu pripremu vode prolazi kroz 2 endotoksinska filtera te nastaje ultračisti dijalizat koji služi u postupku dijalize u dijalizatoru. Iz istog dijalizata priprema se i substitucijska tekućina koja se dodaje bolesniku kao nadoknada za ultrafiltraciju u visokoprotoknom postupku. Ona se dodaje prije (predilucija) ili poslije dijalizatora (postdilucija). Ovim postupkom osigurava se veće odstranjenje malih i srednjih molekula uremijskih toksina kombinacijom difuzije i konvekcije.

Figure 5. Freshly prepared dialysate, which has passed the adequate preparation of the water passes through two endotoxine filters – preparation of the “ultrapure” dialysis fluid. From the same dialysate it is prepared substitution fluid as compensation for the ultrafiltration volume. It is added before dialyser (predilution) or after dialyser (postdilution). This procedure ensures a higher removal of both small and medium-sized molecules of uremic toxins by combining diffusion and convection.

izazvan hidrostatskim ili osmotskim silama. Konvekcijom molekule zajedno s vodom budu “odgurane” niz gradijent tlaka. Ovim se procesom omogućuje odstranjenje većih molekula kao što su β_2 mikroglobulin i vitamin B₁₂.

Komplikacije hemodijalize

Za vrijeme i nakon postupka hemodijalize moguće su brojne komplikacije kao što su: hipotenzija, grčevi, mučnina, povraćanje, glavobolja, štucavica, znojenje, hipoglikemija⁷. Rjeđe se mogu javiti hemoliza, disekvilibrirani sindrom⁸, sindrom “prve upotrebe” (engl. *First-use Syndrome*), alergijske reakcije, krvarenja. Hipotenzija je jedna od najčešćih komplikacija dijalize⁹. Češće se javlja kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom i bolesnika sa srčanom bolešću. Najčešće je multifaktorske etiologije s kombinacijom smanjenog srčanog volumena i povećanog perifernog otpora. Hipotenzija je često praćena mučninom, povraćanjem, grčevima i znojenjem. Moguće uzroke hipotenzije za

vrijeme dijalize možemo podijeliti na uzroke vezane uz sam postupak dijalize (prevelik stupanj UF, naglo smanjenje osmolalnosti plazme, niska koncentracija natrija u dijalizatu, previsoka temperatura dijalizata, konzumiranje obroka za vrijeme dijalize) te ostale uzroke (autonoma neuropatija, smanjena srčana rezerva, aritmije, veliki interdijalitički donos tekućine, oslobađanje adenozina zbog ishemije).

HEMODIJAFILTRACIJA

Hemodijafiltracija je hemodijalizna procedura koja kombinira principe hemodijalize i hemofiltracije, odnosno difuzijske i konvektivne transportne mehanizme kako bi omogućila bolje odstranjenje molekula srednje i velike molekulske težine i bolju iskoristivost karakteristika visokoprotoknih membrana, a time i bolju terapijsku učinkovitost. Za provođenje HDF postoje neki posebni zahtjevi u odnosu na konvencionalnu hemodijalizu, a odnose se na aparat za dijalizu, dija-

lizator (membranu) i supstitucijsku tekućinu za nadoknadu ultrafiltracije u visokoprotlačnom postupku (slika 5). Da bi se koristio za HDF, aparat za dijalizu mora imati ugrađen poseban modul. Među prvima su HDF korišteni modeli 4008, 4008S, 5008, 5008S proizvođača Fresenius Medical Care. Danas i drugi proizvođači vrše tehnološka usavršavanja aparata za dijalizu koji mogu vršiti HDF (B Braun, Hospal, Gambro, Nipro, Asahi-Kasei i dr.). Za HDF se koriste visokoprotlačni dijalizatori s koeficijentom propusnosti dovoljno velikim da propusti veće uremijske toksine, ali i da zadrži molekule albumina¹⁰. Visokoprotlačni dijalizatori omogućuju veliku ultrafiltraciju uz transmembranski tlak manji od 300 mmHg zahvaljujući adekvatnoj hidrauličkoj propusnosti i adekvatnoj površini membrane¹¹. Ove membrane imaju visok stupanj biokompatibilnosti. Danas se sve više koriste membrane od posebne vrste polisulfona, tzv. heliksonske membrane proizvedene postupkom nanotehnologije (Fresenius Medical Care, Bad Homburg; Njemačka)¹². Ti dijalizatori imaju manji unutarnji promjer i razmjerni raspored pora na membrani što daje bolju terapijsku učinkovitost. Supstitucijska tekućina je sterilna, apirogena tekućina koja se koristi za nadoknadu ultrafiltracijskog volumena. Postoje dvije vrste supstitucijske tekućine, komercijalno proizvedena (pakirana u vrećama) i *online* pripremljena dijalizna tekućina u samom dijaliznom aparatu. S obzirom na vrstu supstitucijske tekućine HDF možemo podijeliti na dvije vrste. To su OLHDF i konvencionalna HDF. OLHDF je mnogo praktičniji način hemodijafiltracije jer se tako pripremljena supstitucijska tekućina može koristiti ne samo za nadoknadu ultrafiltracijskog volumena nego i za *online* ispiranje dijaliznih linija, *online* bolus te *online* reinfuziju, što omogućava potpuno izbjegavanje primjene vanjskih otopina te u velikoj mjeri i olakšava posao osoblju. S obzirom na to da supstitucijska tekućina ulazi direktno u krvotok bolesnika, potrebno je osigurati visok stupanj mikrobiološke kvalitete ove tekućine. Po ISO standardu *online* supstitucijska tekućina mora sadržavati manje od 10^{-6} CFU/ml uz odsustvo endotoksina (<0.01 IU/ml). Kod OLHDF to se postiže primjenom dodatnog antibakterijskog filtra Diasafe, te polisulfonskom membranom koja uklanja

sve bakterijske komponente i fragmente iz dijalizne tekućine zahvaljujući jedinstvenim adsorptivnim i prosijavajućim karakteristikama membrane¹³. Ovisno o mjestu ulaska supstitucijske tekućine u izvantjelesni krvotok, razlikujemo predilucijsku i postdilucijsku OLHDF. Predilucijska OLHDF podrazumijeva ulazak supstitucijske tekućine u izvantjelesni krvotok prije dijalizatora. U ovom slučaju, krv je razrijeđena supstitucijskom tekućinom prije ulaska u dijalizator te je slabija difuzija i manji klirens malih molekula. Ovaj način se preporučuje kod bolesnika sa sklonošću zgrušavanju krvi te kod bolesnika s visokim vrijednostima hemoglobina i hematokrita kako bi se izbjegla pojava hemokonzentracije¹⁴. Postdilucijska OLHDF podrazumijeva ulazak supstitucijske tekućine u izvantjelesni krvotok poslije dijalizatora. Na ovaj način moguć je optimalan klirens malih i većih molekula pri optimalnom protoku supstitucijske tekućine (80 ml/min). To je ujedno i najčešće primjenjivan način OLHDF¹⁵.

Fizikalna načela hemodijafiltracije

Dva osnovna načela prolaska molekula kroz polupropusnu membranu su difuzija i konvekcija. HDF kombinira oba principa čime omogućuje uklanjanje manjih i većih uremijskih toksina. Difuzijom se uklanjaju isključivo uremijski toksini male molekulske mase. Ona je moguća samo zbog razlike u koncentraciji toksina s obje strane polupropusne membrane. Konvekcijom se uklanjaju uremijski toksini molekulske mase veće od 1.000 Da ¹⁶. Konvekcija zahvaljujući velikom protoku tekućine omogućuje eliminaciju većih molekula "nošenih" strujom (engl. *flux*) tekućine. Zahvaljujući konvekciji moguća je i veća ultrafiltracija tekućine.

Faktori koji mogu utjecati na učinkovitost hemodijafiltracije

Klinički uspjeh HDF bitno ovisi o primjeni odgovarajućih membrana za dijalizu. Karakteristike membrane koje utječu na klinički uspjeh HDF su: KUF, površina membrane, adsorpcijska površina, biokompatibilnost. Dijalizatori koji se koriste za HDF trebali bi imati veliku hidrauličku propusnost i odgovarajuću površinu da bi se mogla postići velika brzina filtracije uz umjerene transmembranske tlakove (TMP $< 300 \text{ mmHg}$).

Da bi se omogućila adekvatna brzina protoka krvi kroz dijalizator, izrazito je bitan primjeren pristup krvotoku. Zato treba voditi računa o stanju fistule, izboru veličine igle i adekvatnoj veličini centralnog venskog katetera. Povećanjem dužine i smanjenjem promjera lumena povećava se otpor protoku krvi i ograničava veličina efektivnog protoka krvi. Veća brzina protoka krvi direktno poboljšava klirens uremijskih toksina, a osim toga utječe i na količinu supstitucijske tekućine.

Brzina protoka supstitucijske tekućine ne bi smjela preći 25 % brzine protoka krvi, stoga je za adekvatnu hemodijafiltraciju veoma važan dobar pristup krvotoku. Smanjenje protoka supstitucijske tekućine zbog neadekvatnog protoka krvi rezultat će manjom dozom isporučene dijalize. Ukupna količina ostvarene ultrafiltracije značajno utječe na postupak konvekcije, a time i na klirens srednjih i velikih molekula. Količina ultrafiltracije ovisi o veličini površine membrane za dijalizu, koeficijentu ultrafiltracije (KUF) i brzini protoka krvi. Kod predilucijske HDF, smanjen je difuzijski transport, pa je stoga i niži klirens malih molekula. Postdilucijska HDF omogućava optimalan klirens malih i većih molekula pri optimalnom protoku supstitucijske tekućine¹⁷.

Kliničke prednosti hemodijafiltracije

Nakon 1975., kada je prvi put primijenjena HDF, provedena su brojna istraživanja i uočene velike kliničke prednosti ove metode.

Utjecaj na ishod liječenja

Prema rezultatima velikog istraživanja dijaliznog liječenja (DOPPS, *Dialysis Outcome and Practice Pattern Study*) provedenog u 5 europskih zemalja u koje je bilo uključeno 2.165 bolesnika, zabilježena je 35 % manja smrtnost bolesnika liječenih OLHDF u odnosu na ostale dijalitičke metode¹⁸. Neki od čimbenika kojima OLHDF utječe na smanjenje smrtnosti su bolje uklanjanje molekula uremijskih toksina, poboljšanje β_2 -mikroglobulinske amiloidoze, bolje postizanje hemodinamske stabilnosti, bolja kontrola krvnog tlaka, anemije, upale, dislipidemije, visok stupanj mikrobiološke čistoće vode te smanjenje oksidativnog stresa. Neki od tih čimbenika djeluju direktno, utjecajem na endotelnu disfunkciju, a neki indirektno, djelujući na upalni

odgovor i procese oksidativnog stresa koji rezultiraju oštećenjem endotela, patogenim promjenama vaskularne stijenke i ubrzanim nastajanjem aterosklerotskog plaka.

Veća doza isporučene dijalize i učinkovitije uklanjanje srednjih i velikih molekula

U istraživanjima Munoz i sur. uočeno je povećanje Kt/V indeksa kao parametra procjene doze isporučene dijalize za 31 % uz smanjenje koncentracije β_2 -mikroglobulina za 66,4 %¹⁹. Kod bolesnika liječenih OLHDF-om postiže se bolje odstranjenje malih molekula uremijskih toksina, što dokazuje i istraživanje Bammensa i sur. koji su prikazali veće odstranjenje p-cresola u bolesnika liječenih *online* HDF-om u odnosu na visokoprotoknu dijalizu²⁰.

Utjecaj na pothranjenost i upalu

Primjenom OLHDF možemo utjecati na stanje pothranjenosti kao jednog od pokretača PUA sindroma (sindrom pothranjenosti, upale i ateroskleroze), a jedan od mehanizama je poboljšanje klirensa slobodnog serumskog leptina (molekula srednje molekulske težine, 16 kDa) čija je koncentracija u krvi povišena kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. To su u svom istraživanju potvrdili Widjaja i sur.²¹ OLHDF smanjuje i upalni odgovor koji je također bitan pokretač PUA sindroma, što su dokazali Aires i sur.²² Oni su analizirali razinu serumskog CRP-a te uočili značajno nižu razinu kod bolesnika liječenih OLHDF-om. Carraço i sur. u svojem su istraživanjima dokazali da liječenje HDF-om dovodi do znatnog smanjenja proupalnog odgovora CD14 i CD16 upalnih stanica i smanjenja produkcije proupalnih citokina TNF- α i IL-6²³.

Utjecaj na kontrolu krvnog tlaka i hemodinamsku stabilnost

Arterijska hipertenzija, najčešće volumno uvjetovana, čest je problem bolesnika liječenih dijalizom, na što OLHDF također ima povoljan učinak. To su u svojem istraživanju dokazali Maduelle i sur. koji su kroz godinu dana proučavali grupu od 37 bolesnika prebačenih s konvencionalne HDF na OLHDF, te uočili znatno smanjenje učestalosti hipertenzije i potrebe za medikamentoznom terapijom povišenog krvnog tlaka²⁴. OLHDF također

smanjuje učestalost hipotenzivnih epizoda dijaliznog postupka te poboljšava hemodinamsku stabilnost, što su dokazali Donauer i sur.²⁵

Utjecaj na liječenje hiperfosfatemije

Hiperfosfatemija je česta pojava kod bolesnika na dijalizi, a nastaje kao posljedica smanjenog izlučivanja fosfata bubrežima i neovisan je čimbenik srčanožilnog pobola i smrtnosti. Kontrola hiperfosfatemije postiže se dijetom, vezačima fosfora i dijalizom, a HDF kao dijalizna procedura omogućuje bolji klirens fosfora zahvaljujući konvektivnom transportu, što su u svom istraživanju dokazali Lornoy i sur.²⁶

Utjecaj na liječenje bubrežne anemije

Unatoč dugogodišnjem iskustvu primjene eritropoetina u liječenju anemije, anemija u dijaliziranih bolesnika i dalje ostaje nepotpuno riješen problem. Postoje brojni čimbenici neadekvatnog odgovora na eritropoetin. Djelovanjem na neke od njih, HDF može utjecati i na ispravak anemije. Tom su se problematikom u svojim istraživanjima bavili Bonforte i sur., te prikazali povišenje vrijednosti hemoglobina bez povišenja doze eritropoetina u 32 bolesnika liječena OLHDF-om tijekom 9 mjeseci²⁷. Maduell i sur. te Lin i sur. u svojim su istraživanjima dokazali ne samo porast razine hemoglobina, već i smanjenje doze eritropoetina tijekom liječenja OLHDF-om kroz godinu dana^{24,28}.

Indikacije za online hemodijafiltraciju

Primjena OLHDF zbog svojih brojnih prednosti poželjna je u svih bolesnika liječenih hemodijalizom, međutim, zbog visoke cijene, primjena je za sada ograničena i slabo zastupljena u Hrvatskoj. Najviše koristi od primjene OLHDF kao dijalitičke metode imaju bolesnici kod kojih se primjenom standardne hemodijalize ne može ostvariti zadovoljavajuća doza isporučene dijalize, hemodinamski nestabilni bolesnici sa sklonošću intradijalitičkoj hipotenziji, bolesnici s izraženim rizičnim faktorima za nastanak ateroskleroze (hipertenzija, hiperlipidemija, PUA sindrom, povišene vrijednosti CRP u serumu), bolesnici s izraženom anemijom koja otežano reagira na primjenu eritropoetina, bolesnici s otežanom kontrolom hiperfosfatemije, bolesnici s izraženim znakovima amiloidoze zbog depozita β_2 mikroglobulina (Sy. karpalnog tunela, amiloido-

za), bolesnici s preostalom bubrežnom funkcijom, mlađi bolesnici te bolesnici na listi čekanja za transplantaciju bubrega²⁹.

ZAKLJUČAK

Iako je zabilježen značajan napredak u razvoju hemodijaliznih postupaka posljednjih godina, pobol i smrtnost bolesnika liječenih hemodijalizom i dalje su zabrinjavajući, za što postoje brojni razlozi. Neki od tih razloga su starija dob, pridružena stanja te ograničenja nadomjesnog liječenja bubrežne funkcije koja ne mogu u potpunosti zamijeniti prirodne funkcije bubrega. Upravo zbog toga jedan od glavnih ciljeva liječenja bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti trebalo bi biti neprekidno poboljšavanje i usavršavanje modaliteta dijalizne tehnologije.

Unatoč odsustvu definitivnih dokaza iz velikih kliničkih istraživanja, koja su svakako potrebna, postoje snažni dokazi za preporuku OLHDF kao terapije izbora liječenja kroničnog bubrežnog zatajenja. OLHDF je siguran, visokoučinkovit postupak koji se dobro podnosi, kombinira prednosti biokompatibilnosti visokoprotočnih membrana i ultračistog dijalizata. Ne samo da OLHDF osigurava najpovoljniji fiziološki profil uklanjanja srednjih i velikih molekula, već i poboljšanje i ispravljanje brojnih patoloških stanja koja pogodaju populaciju bolesnika liječenih hemodijalizom. Zbog svih tih prednosti, OLHDF predstavlja novi korak prema *zlatnom standardu* u liječenju hemodijalizom³⁰.

LITERATURA

1. Rački S, Vujičić B, Crnčević-Orlić Ž, Dvornik Š, Mavrić Ž, Zaputović L. Comparison of survival between diabetic and non-diabetic patients on maintenance dialysis: a single-centre experience. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75:169-75.
2. Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Ž, Ravlić-Gulan J. Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J* 2005;46:936-41.
3. Levy J. Ultrafiltration during hemodialysis. In: Levy J, Brown E, Morgan J (eds). *Oxford handbook of dialysis*. Oxford University Press; 2004:118.
4. Kes P. Biocompatibility of dialysis membrane. *Acta Med Croat* 1999;53:29-40.
5. Hoenich NA. Membranes and filters for haemodiafiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;158:57-67.
6. Ward RA. Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004;17:489-97.

7. Sherman SA, Daugirdas JT, Ing TS. Complications during hemodialysis. In: Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (eds). *Handbook of Dialysis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007:170-91.
8. Patel N, Dolal P, Panesar M. Dialysis disequilibrium syndrome: a narrative review. *Semin Dial* 2008;21:493-8.
9. Akmouch I, Bahadi A, Zajjari Y, Bouzerda A, Asserraji M, Alayoud A et al. Characteristics of intradialytic hypotension: experience of Agadir Center-Morocco. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010;21:756-61.
10. Combarnous F, Tetta CC, Cellier CC, Wratten ML, Custaud D, De Catheu T et al. Albumin loss in on-line hemodiafiltration. *Int J Art Organs* 2002;25:203-9.
11. Pedrini LA, De Cristofaro V, Pagliari B, Filippini M, Ruggiero P. Optimisation of convection on hemodiafiltration by transmembrane pressure monitoring and biofeedback. *Contrib Nephrol* 2002;137:1-6.
12. Ronco C, Breuen B, Bowey SK. Hemodialysis membranes for high-volume hemodialytic therapies: the application of nanotechnology. *Hemodialysis International* 2006;10:48-50.
13. Canaud B, Bosc JY, Learay H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:21-30.
14. Beerenhaut CH, Luik AJ, Jenken-Mertens SG, Bekers O, Menheere P, Hover L et al. Predilution online hemodiafiltration vs low-flux hemodialysis: a randomised prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:138-44.
15. Meloni C, Ghezzi PM, Cipriani S, Petroni S, Del Poeta G, Rossini B et al. Hemodiafiltration with postdilution reinfusion of the regenerated ultrafiltrate: a new on-line technique. *Clinical Nephrology* 2005;63:106-12.
16. Locatelli F, Manzoni C, Fillipo S. The importance of convective transport. *Kidney Int* 2002;80:115-20.
17. Leypoldt JK. Solute fluxes in different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant* 2002;15:3-9.
18. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
19. Munoz R, Gallardo I, Vallardes E, Saracho R, Martinez I, Ocharon J. Online haemodiafiltration: 4 years of clinical experience. *Hemodialysis International* 2006;10:28-32.
20. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanreterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomised crossover study. *Am J Kidney Dis* 2004;44:278.
21. Widjaja A, Kielstein JT, Horn R, von zur Mühlen A, Kliem V, Brabant G. Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patient with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:846-50.
22. Aires I, Matias P, Gil C, Jorge C, Ferreira A. Online hemodiafiltration with high volume substitution fluid: long-term efficiency and security. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:286.
23. Carracedo J, Merino A, Nogueras S, Carretero D, Berdud I, Ramirez R. Online hemodiafiltration reduces the pro-inflammatory CD14⁺CD15⁺ monocyte-derived dendritic cells: a prospective crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-21.
24. Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD et al. Change from conventional hemodiafiltration to online hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-7.
25. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Bohler J. Reduction of hypotensive sideeffects during online hemodiafiltration and low temperature hemodialysis. *J Nephrol* 2006;19:150-4.
26. Lornoy W, Meester J, Because I, Billiow JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow and phosphorus removal in maintenance haemodialysis patients. *Journal of Renal Nutrition* 2006;16:47-53.
27. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anaemia in HD patients treated by HDF with high-volume online prepared fluid. *Blood Purification* 2006;20:357-63.
28. Lin CL, Huang CC, Yu CC, Whu CH, Chang CT, Hsu HM et al. Improved iron utilisation and erythropoietin resistance by online hemodiafiltration. *Blood Purification* 2002;20:349-56.
29. Rački S, Kes P, Bašić-Jukić N. The technological progress in haemodialysis: on-line hemodiafiltration. *Acta Med Croatica* 2008;62(Suppl 1):44-8.
30. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M et al. On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl. 5):3-11.